

Gastrointestinale Blutungen unter Antikoagulation bei Vorhofflimmern



Prof. Dr. Joachim Labenz, Siegen



© peterschreiber.media / stock.adobe.com

**Risikofaktoren und Behandlungsmöglichkeiten
Antikoagulation nach einem Blutungsereignis
Alternativen zur medikamentösen
Schlaganfallprävention**



Prof. Dr. Joachim Labenz
Diakonie Klinikum Jung-
Stilling, Innere Medizin,
Siegen

Zusammenfassung

Die meisten Patienten mit Vorhofflimmern benötigen eine orale Antikoagulation zur Prävention von Thrombenbildungen im linken Vorhofohr sowie von konsekutiven Thromboembolien und Schlaganfällen. Die orale Antikoagulation geht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher, vor allem dann, wenn zusätzlich eine Thrombozytenaggregationshemmung erforderlich ist, z. B. bei kardiovaskulären Erkrankungen. Häufig treten diese Blutungen im Gastrointestinaltrakt auf. Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt können gerade bei älteren

Patienten maßgeblich die Morbidität und Mortalität mitbestimmen. Dieser Beitrag beschreibt die Bedeutung solcher Blutungsereignisse und skizziert die Behandlungsprinzipien. Der Schwerpunkt liegt auf dem postinterventionellen Vorgehen nach stattgehabter gastrointestinaler Blutung: Unter welchen Bedingungen kann die Antikoagulation wiederaufgenommen werden und wann kommen alternative Interventionen zur Schlaganfall- und Thromboembolieprophylaxe infrage?

Keywords: Vorhofflimmern (VHF) | orale Antikoagulation (OAK) | gastrointestinale Blutung (GIB) | direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) | Vitamin-K-Antagonisten (VKA) | Vorhofohrverschluss

Lernziele

Nach Absolvieren dieser Fortbildung ...

- wissen Sie, wie oft, wo und bei welchen Risikofaktoren bei antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) gastrointestinale Blutungen (GIB) zu erwarten sind,
- wissen Sie, welche Therapie bei GIB unter oraler Antikoagulation empfohlen wird,
- wissen Sie, welche Prognose Patienten mit VHF nach überstandenen GIB mit oder ohne erneute Antikoagulation haben,
- kennen Sie Kriterien für das differenzierte Management von Patienten nach GIB.

Einleitung

Etwa 1,6 Millionen Menschen in Deutschland leiden an Vorhofflimmern (VHF) [1]. Bis 2030 werden in der Europäischen Union schätzungsweise 14 bis 17 Millionen Patienten mit VHF leben. Die VHF-Prävalenz bei Erwachsenen liegt bei 2–4%. Besonders betroffen sind Menschen in fortgeschrittenem Alter und mit Begleit- bzw. Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz [2, 3]. Die Herzrhythmusstörung erhöht das Risiko einer Thrombenbildung im linken Vorhof bzw. Vorhofohr sowie das Risiko eines damit assoziierten ischämischen Schlaganfalls. Insgesamt erhöht VHF das Schlaganfallrisiko im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung um das Fünffache – bei großer individueller Heterogenität entsprechend des individuellen Risikoprofils. 20–30% aller Schlaganfälle lassen sich auf VHF zurückführen [2, 3].

Daraus ergibt sich häufig die Notwendigkeit der medikamentösen Antikoagulation zur Thrombo-

embolieprophylaxe mit entweder Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder zunehmend häufiger mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK). Dies ist mit Blutungsrisiken assoziiert, weshalb die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) ausdrücklich empfiehlt, bereits bei Initiierung der Antikoagulation das individuelle Blutungsrisiko einzuschätzen [3]. Allgemeine Maßnahmen zur Verringerung des Blutungsrisikos umfassen die gute Einstellung des Blutdrucks, die Auswahl der korrekten DOAK-Dosierung unter Berücksichtigung von Nierenfunktion, Alter und Körpergewicht, das Meiden von übermäßigem Alkoholkonsum und die Berücksichtigung des Sturzrisikos (z. B. bei Epilepsie und fortgeschrittener Multisystematrophie). Eine passagere Heparin-gabe bei erforderlicher Unterbrechung der oralen Antikoagulation soll vermieden werden, weil dies nicht vorteilhaft zu sein scheint – außer bei Patienten mit mechanischer Herzklappe [4].

Doch selbst bei optimalem Management sind Blutungen möglich. Besonders Blutungen im obe-

Literatur

1. Deutsche Herzstiftung e. V. (Hrsg.), Deutscher Herzbericht 2019, Frankfurt, 2020
2. Kirchhof P et al., *Eur Heart J* 2016, 37:2893–2962
3. Potpara T et al., *Eur Heart J* 2020, 42:373–498
4. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (Hrsg.), Pocket-Leitlinie Management von Vorhofflimmern (Version 2016), 2. überarbeitete Auflage, Björn Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 2017
5. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung, AWMF-Registerrn. 021/028 (Stand 2017)
6. Steffel J et al., *Eur Heart J* 2018, 39:1330–1393
7. Miller CS et al., *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017, 15:1674–1683.e3
8. Beyer-Westendorf J et al., *Thromb Haemost* 2015, 113:1247–1257
9. Hellenbart EL et al., *Vasc Health Risk Manag* 2017, 13:325–342
10. Staerk L et al., *BMJ* 2015, 351:h5876
11. Cabarrot A et al., *Pharmacol Res* 2017, 118:119–120
12. Pisters R et al., *Neth Heart J* 2017, 25:551–558
13. Testa S et al., *Intern Emerg Med* 2018, 13:1051–1058
14. Green L et al., *Br J Haematol* 2019, 185:514–522

ren und unteren Gastrointestinaltrakt können das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko stark erhöhen. Wesentliche Unterschiede der Häufigkeit gastro-intestinaler Blutungen (GIB) unter Therapie mit DOAK und mit VKA scheint es nicht zu geben [5, 6]. Unter Dabigatran oder Rivaroxaban scheinen schwere GIB häufiger aufzutreten als unter VKA [7]. Das Risiko für obere GIB unter DOAK liegt in Abhängigkeit von individuellen Risikofaktoren bei etwa 1,5 % und für untere GIB bei 1,0 % [7]. Die meisten Blutungen treten innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate der DOAK-Behandlung auf [8, 9]. Vor allem ältere VHF-Patienten mit Komorbiditäten haben unter einer Antikoagulation ein hohes Mortalitätsrisiko: 40 % sterben innerhalb von zwei Jahren nach einer GIB [10]. Bei Kombination der oralen Antikoagulation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder mit dualer Plättchenhemmung (z. B. nach perkutaner Koronarintervention) erhöht sich das Risiko für GIB erheblich [5].

Die Datenlage zum Umgang mit GIB unter Antikoagulation ist limitiert. In diesem Beitrag wird der Frage nachgegangen, welche Kriterien für die Wiederaufnahme der Antikoagulation nach einer GIB sprechen und bei welchen Patienten eher eine alternative Form der Schlaganfallprävention indiziert ist. Es wird ein rational begründetes Vorgehen zum individualisierten Management von GIB vorgeschlagen, die unter Antikoagulation auftreten.

Blutungen im Gastrointestinaltrakt

Etwa 36–44 % der Blutungsereignisse unter DOAK-Therapie haben ihren Ursprung im GI-Trakt, wie französische Pharmakovigilanzdaten, die britische ORANGE-Studie, niederländische Daten aus dem europäischen XANTUS-Register und das internationale START-Event-Register zeigen [11, 12, 13, 14]. Betrachtet man allein die GIB, scheinen DOAK, VKA und Thrombozytenaggregationshemmer unterschiedliche Blutungscharakteristika hervorzurufen, wie aus dem Dresdner NOAC-Register und dem Vergleich mit historischen Kontrollen hervorgeht: Von insgesamt 143 schweren gastrointestinalen Blutungen unter DOAK befand sich die Blutungsquelle in 44 % dieser Fälle im oberen und in 42 % der Fälle im unteren GI-Trakt; bei den verbleibenden 14 % der Patienten konnte keine Blutungsquelle identifiziert werden. Unter VKA waren dagegen mit einem relativen Anteil von 53 % und unter Plättchenhemmern mit einem Anteil von 68 % Blutungen im oberen GI-Trakt häufiger und überwiegend Ulkusbedingt. Unter DOAK traten häufiger als unter VKA oder Plättchenhemmern Blutungen im unteren GI-Trakt auf, bevorzugt aus Hämorrhoiden [15].

Tabelle 1

Anamnese zur Risikoabschätzung bei vermuteter gastro-intestinaler Blutung (modifiziert nach [5])

Blutungs-manifestation	<ul style="list-style-type: none"> — kaffeesatzartiges Erbrechen — Hämatemesis — Teerstuhl — Hämatochezie — perianaler Abgang von Blutkoageln
Begleitsymptome	<ul style="list-style-type: none"> — orthostatische Dysregulation — Synkope — Vigilanzminderung — stattgehabte Aspiration — Agitation
Medikation	<ul style="list-style-type: none"> — Thrombozytenaggregationshemmung — duale Thrombozytenaggregationshemmung — Vitamin-K-Antagonisten (VKA) — „Triple-Therapie“ (duale Thrombozytenaggregationshemmung + direkte orale Antikoagulation) — direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) — Heparin — nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> — Leberzirrhose, splanchnische Thrombosen — Ulkuskrankheit — stattgehabte gastrointestinale Blutungen — Malignome des Gastrointestinaltrakts — hämatologische Neoplasien — kürzliche perkutane transluminale (Koronar)angioplastie (PT[C]A) — kürzliche Polypektomie, andere Eingriffe im Gastrointestinaltrakt

Diese Resultate decken sich mit Erkenntnissen aus direkten Vergleichsstudien von DOAK mit VKA. Als Gründe dafür machen die Autoren nur teilweise den unterschiedlich häufigen Gebrauch von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) verantwortlich, sondern auch pharmakologische Unterschiede zwischen den Wirkstoffklassen (Halbwertszeit, Transport, Resorption, Resekretion, Dosierungsschemata) [15]. Damit stellen vor allem nicht variköse GIB aus dem oberen Verdauungstrakt im Zusammenhang mit oraler Antikoagulation eine Herausforderung dar. Die Mortalitätsrate bei oberen GIB liegt bei 10 % [16, 17]. Anamnestische Hinweise zur Risikoabschätzung bei Verdacht auf eine GIB sind in **Tabelle 1** zusammengestellt [5].

Magen und Duodenum

Blutungen im Magen oder Duodenum können sich klinisch mit Abgeschlagenheit und Blässe, Hämatemesis, dem Absetzen von Teerstühlen, Hämatochezie und bei größeren Blutverlusten auch mit Blutdruckabfall und Tachykardie bis hin zum Volumenmangelschock äußern. Mithilfe der Anamnese (Medikation, vorangegangene Blutungen, Ulkusleiden, Malignome, Leberzirrhose), mit der digital-rektalen Untersuchung und mit laborchemischen Untersuchungen lässt sich eine erste Risikoabschät-

15. Pannach S et al., *J Gastroenterol* 2017, 52:1211–1220
16. Alzoubaidi D et al., *Frontline Gastroenterology* 2019, 10:35–42
17. Hearnshaw SA et al., *Gut* 2011, 60:1327–1337
18. Deutsch D et al., *Ther Adv Gastroenterol* 2019, 12:1–13
19. Venerito M et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2018, 47:1464–1471
20. Abraham NS et al., *Gastroenterology* 2017, 152:1014–1022
21. Gerson LB et al., *Am J Gastroenterol* 2015, 110:1265–1287
22. Strate LL, Gralnek IM, *Am J Gastroenterol* 2016, 111:459–474
23. Oakland K et al., *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019, 17:1276–1284
24. Karstensen JG et al., *Endosc Int Open* 2018, 06:E1256–1263
25. Gralnek IM et al., *Endoscopy* 2015, 47:1–46
26. Villanueva C et al., *N Engl J Med* 2013, 368:11–21
27. Sostres C et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2019, 50:919–929
28. Staerk L et al., *BMJ* 2015, 351:h5876

29. Abraham NS et al., *Am J Gastroenterol* 2010, 105:2533–2549
30. Alshamsi F et al., *Crit Care* 2016, 20:120
31. Bang CS et al., *Gut and Liver* 2020, 14:57–66
32. Ray WA et al., *Gastroenterology* 2016, 151:1105–1112
33. Ray WA et al., *JAMA* 2018, 320:2221–2230
34. Macke L et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2020, 51:505–526
35. Moayyedi P et al., *Gastroenterology* 2019, 157:682–691
36. Paquette M et al., *J Am Coll Cardiol* 2017, 70:1573–1583
37. Johnson ME et al., *BMJ Open* 2016, 6:e011471
38. Martin A et al., *Arch Cardiovasc Dis* 2018, Suppl 11(1):83–84
39. Kakkar AK et al., *Am Heart J* 2012, 163:13–19.e1
40. Glikson M et al., *EuroIntervention* 2020, 15:1133–1180
41. Zimmermann F, *Landmesser U, Herz* 2020, 45:397–406
42. Holmes DR Jr. et al., *J Am Coll Cardiol* 2019, 74:2878–2889
43. Tichelbäcker T et al., *Sci Rep* 2020, 10:16323
44. Tzikas A et al., *EuroIntervention* 2016, 11:1170–1179
45. Berti S et al., *Int J Cardiol* 2017, 248:103–107
46. Landmesser U et al., *EuroIntervention* 2018, 14:e590–e597
47. Forrest JA et al., *Lancet* 1974, 2:394–397
48. European Heart Rhythm Association, *Eur Heart J* 2010, 31:2369–2429
49. Ron Pisters et al., *Chest* 2010, 138:1093–1100

zung vornehmen und der Verdacht gegebenenfalls endoskopisch sichern. Zum diagnostischen Vorgehen und zur individuellen Risikostratifizierung sei auf die S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Blutung“ verwiesen [5].

Besonders bei multimorbiden älteren Menschen, die mit DOAK behandelt werden, ist die Ursache akuter und schwerer GIB oft ein peptisches Ulkus. Aus einem französischen Register von Patienten mit DOAK-Therapie, die wegen Blutungen hospitalisiert worden waren, sind retrospektiv Endoskopie-Daten ausgewertet worden. Die im Durchschnitt 79-jährigen Patienten dieser Kohorte waren internistisch multipel vorerkrankt, bei 43 % von ihnen waren lebensbedrohliche Blutungen aufgetreten. Von den insgesamt 59 Patienten konnte bei 13 (22 %) peptische Ulzera oder Erosionen als Blutungsursache ermittelt werden, in der Häufigkeit gefolgt von Divertikeln, Angiodysplasien, kolorektalen Neoplasien und anorektalen Läsionen [18].

Eine *Helicobacter (H.)-pylori*-Infektion erhöht das Blutungsrisiko peptischer Ulzera unter einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) im Sinne eines additiven Risikofaktors. Das Risiko wird weiter gesteigert bei zusätzlicher Einnahme von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS), Steroiden oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI). Ein additiver Risikoeffekt von *H.-pylori*-Infektion und Antikoagulanzen konnte in einer retrospektiven Studie dagegen nicht festgestellt werden [19].

Zum Vergleich des Sicherheitsprofils verschiedener DOAK in Bezug auf GIB hat eine Arbeitsgruppe der Mayo-Kliniken in den USA eine retrospektive Analyse von Daten von fast 58.000 mit DOAK behandelten Patienten vorgenommen. Demnach ist die Gabe von Apixaban mit einem signifikant niedrigeren GIB-Risiko assoziiert als die Gabe von Dabigatran (Hazard Ratio [HR] 0,39; $p < 0,001$) und Rivaroxaban (HR 0,33; $p < 0,001$). Besonders ab einem Alter von 75 Jahren muss gehäuft mit Blutungsereignissen gerechnet werden. Auch bei den Hochaltrigen war das Risiko unter Apixaban geringer als unter Dabigatran (HR 0,45) und Rivaroxaban (HR 0,39) [20].

Dünn- und Dickdarm

Blutungen aus dem Dünndarm (zwischen Treitz-Band und Ileozäkalklappe) sind insgesamt eher selten. Sie kommen bei schätzungsweise 5–10 % aller Patienten mit GIB vor. Der Verdacht liegt dann vor, wenn bei eindeutiger Blutung per Gastroskopie und Koloskopie keine Blutungsquelle identifiziert werden kann. Die Ursache lässt sich heute meist per Videokapsel-Endoskopie, Enteroskopie oder CT (Computertomographie)-Angiographie

sichern. Häufige Ursache bei jungen Patienten ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Bei über 40-jährigen Patienten kommen z. B. Angiodysplasien, Neoplasien oder NSAR-bedingte Ulzera infrage, andere Auslöser sind selten. Eine orale Antikoagulation gilt neben fortgeschrittenem Alter und Komorbiditäten als wesentlicher Risikofaktor für Blutungsrezidive [21].

Overt Akutblutungen aus dem unteren GI-Trakt (Kolon, Rektum) machen etwa 20 % aller GIB aus. Im Stuhl findet sich dann frisches Blut. Liegt die Blutungsquelle im Zökum oder im rechten Kolon, können auch Teerstühle auftreten [22]. Untere GIB kommen gehäuft bei älteren Menschen vor und sind auch mit medikamentöser Plättchenhemmung assoziiert: Aus einer retrospektiven britischen Studie bei über 2.500 Erwachsenen mit Blutungen aus dem unteren GI-Trakt geht hervor, dass Plättchenhemmer im Unterschied zu Warfarin und DOAK mit einem 3,5-fach erhöhten Risiko für erneute Blutungen im unteren GI-Trakt assoziiert sind (im Vergleich mit Patienten, die nicht mit Plättchenhemmern oder Antikoagulanzen behandelt wurden). Allerdings sollte dies nicht zum Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmer veranlassen: Das Blutungsrisiko würde dadurch nicht unmittelbar reduziert, dafür aber ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in Kauf genommen werden [23].

Behandlung der gastrointestinalen Blutung

Auf die Akut- und intensivmedizinischen Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung von Patienten mit schweren GIB soll hier nicht eingegangen werden, ebenso wenig auf Varizenblutungen und das Vorgehen bei portaler Hypertension (siehe dazu die S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Blutung“ [5]). Zum Management nicht-variköser oberer GIB hat außerdem die European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Empfehlungen veröffentlicht [24]. Im Folgenden ist ausschließlich von nicht-varikösen GIB die Rede.

Bereits präendoskopisch soll laut S2k-Leitlinie bei vermuteter oberer GIB ein PPI intravenös als Bolus verabreicht werden, z. B. 80 mg Esomeprazol. Dies wird zunächst mit wiederholten Bolusgaben alle acht Stunden oder besser mittels Perfusor fortgesetzt. Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit vermuteter oberer GIB erfolgt spätestens innerhalb von 72 Stunden die Endoskopie – im Falle von Risikosituationen entsprechend früher [5]. Wird auf diesem Wege eine Blutungsquelle identifiziert, erfolgt mit endoskopischen Methoden die Blutstillung, z. B. mit Injektionstherapie (Epinephrin, Fib-

rinkleber), Thermokoagulation, Hämooclips oder Hämostasespray bzw. einer Kombination dieser Verfahren. Bei Versagen der endoskopischen Blutstillung sind die angiographische Embolisation oder chirurgische Maßnahmen Reserveverfahren [5]. Die ESGE hat einen Algorithmus zum Umgang mit Patienten mit akuten oberen GIB vorgeschlagen (**Abb. 1**) [25].

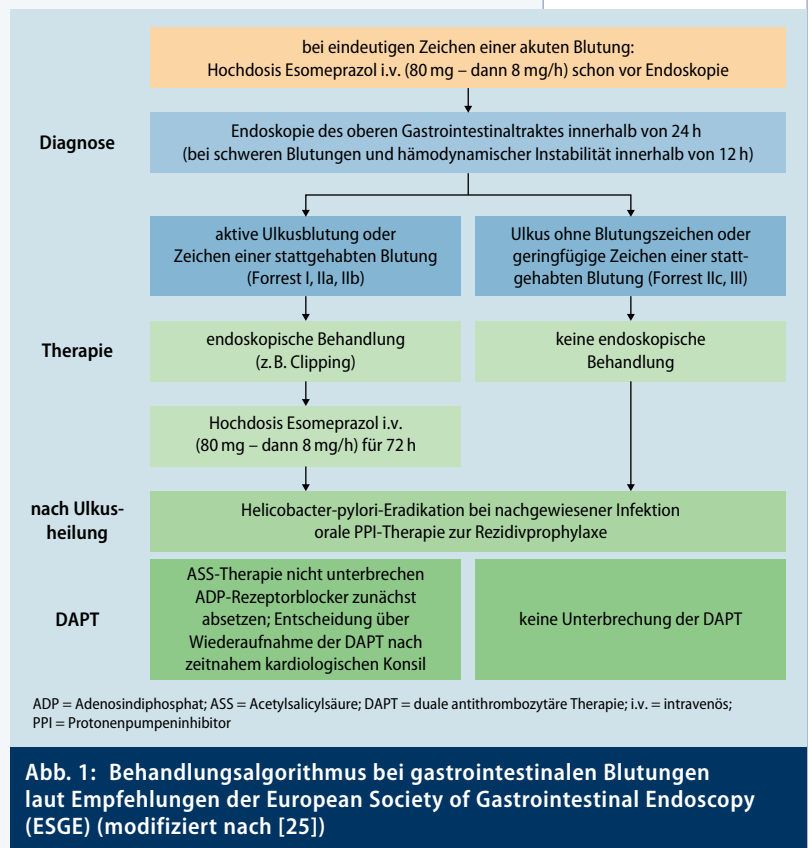
Bei unteren GIB ist nach entsprechender Vorbereitung die Koloskopie innerhalb von 24 Stunden angezeigt, um die Blutungsquelle zu identifizieren und die Blutung endoskopisch zu stillen. Wenn möglich, soll dabei auch das terminale Ileum inspiert werden [22]. Bei starker Blutung soll primär eine Gastroskopie erfolgen. Von besonderer Relevanz ist die Erkenntnis, dass eine restriktive Transfusionsstrategie (bei Hämoglobin <7 g/dl) die Prognose im Vergleich zu einer konventionellen bzw. liberalen Strategie verbessern kann [26].

Management der Antikoagulation nach dem Blutungsereignis

Sollte eine wegen VHF bestehende Antikoagulation mit VKA oder DOAK bzw. eine Thrombozytenaggregationshemmung, etwa zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, nach einem Blutungsereignis wiederaufgenommen werden? Zur Beantwortung dieser Frage sind die Schwere der vorangegangenen Blutung und das Rezidivblutungsrisiko gegen das thromboembolische bzw. kardiovaskuläre Risiko abzuwägen. Die Rückkehr zur Antikoagulation oder Plättchenhemmung nach einer GIB reduziert einerseits das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und der damit assoziierten Mortalität, erhöht aber andererseits das Risiko für erneute Blutungen.

In einer Beobachtungsstudie bei 871 Patienten (mittleres Alter: 79 Jahre), die oral antikoaguliert waren oder Plättchenhemmer oder beides bekamen, war bei 93,1 % diese Behandlung im Zusammenhang mit einer GIB unterbrochen und bei 80,5 % wiederaufgenommen worden (innerhalb von durchschnittlich 7,6 ± 36,4 Tagen). Der Nutzen der frühen Wiederaufnahme der medikamentösen Antikoagulation/Plättchenhemmung in Bezug auf das Verhindern kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle überwog das Risiko gastrointestinaler Rezidivblutungen. Wann im Einzelfall der optimale Zeitpunkt zur Wiederaufnahme der Antikoagulation gekommen ist, blieb allerdings unklar [27].

Diese Daten bestätigen z. B. Ergebnisse einer dänischen Kohortenstudie bei 4.600 Patienten mit VHF (mittleres Alter: 78 Jahre), die nach erfolgreicher GIB-Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen worden waren. Ihre Komplikations- und



Sterberaten wurden nachverfolgt: Der erneute Beginn der oralen Antikoagulation und/oder Plättchenhemmung war mit einer reduzierten Gesamtmortalität assoziiert. Nach Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation war das Risiko für schwere Blutungen 1,37-fach erhöht im Vergleich zum Stopp der Antikoagulation [28].

Laut deutscher Leitlinie soll die VKA- oder DOAK-Therapie postinterventionell zum frühestmöglichen Zeitpunkt wiederaufgenommen werden. Meist wird dies der Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus sein, in der Regel aber nach etwa sieben Tagen. Thrombozytenaggregationshemmer, die zur Primärprophylaxe eingenommen werden, sollen im Falle einer akuten GIB periinterventionell pausiert werden, bei mittlerem bis hohem thromboembolischem Risiko aber nach endoskopischer Blutstillung so rasch wie möglich wieder gegeben werden. Letztlich muss die Entscheidung vom individuellen Blutungs- und Thromboembolierisiko der Patienten abhängig gemacht werden (**Tabelle 2**) [5].

Zur Einschätzung des weiterhin bestehenden Blutungsrisikos unter Antikoagulation bei VHF kann der HAS-BLED-Score genutzt werden. Bei

Forrest-Klassifikation zur Beurteilung der Blutungsaktivität im oberen Gastrointestinaltrakt

- FI = aktive Blutung
- Fla = arterielle Blutung
- Flb = Sickerblutung
- FII = Zeichen der stattgehabten Blutung
- FIIa = sichtbarer Gefäßstumpf
- FIIb = Koagel
- FIIc = Hämatin im Ulkusgrund
- FIII = Ulkus ohne Zeichen der stattgehabten Blutung [47]

Tabelle 2 Empfehlungen zur Wiederaufnahme der antithrombotischen Medikation mit oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern nach Endoskopie (modifiziert nach [5])

frühe Wiederaufnahme	spätere Wiederaufnahme
Ischämie	
mechanischer Herzklappenersatz	stattgehabte (nicht akute, mind. 6 Wochen alte) tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie (Schweregrad I–II)
Z. n. komplexer PCI (langstreckige Intervention, Intervention des Hauptstammes)	
Z. n. PCI ≤4 Wochen	Z. n. PCI ≥4 Wochen
CHA ₂ DS ₂ -VAsC-Score >2	CHA ₂ DS ₂ -VAsC-Score ≤2
HAS-BLED-Score <3	HAS-BLED-Score ≥3
Z. n. PCI bei akutem Koronarsyndrom	Z. n. elektiver PCI bei Angina pectoris
Z. n. Implantation von bioresorbierbaren Stents	
Z. n. Stentthrombose	
Blutungen	
suffizient versorgte gastrointestinale Blutung	Ösophagusvarizenblutung
niedriges Risiko für Rezidivblutung (Forrest IIc, III)	hohes Risiko für Rezidivblutungen (Forrest Ia/b, IIa/b)
Prädiktoren für generell niedriges Blutungsrisiko (junges Alter, männl. Geschlecht, hoher BMI)	Prädiktoren für generell erhöhtes Blutungsrisiko (hohes Alter, weibl. Geschlecht, niedriger BMI)

BMI = Body-Mass-Index; PCI = perkutane Koronarintervention; Z. n. = Zustand nach

CHA₂DS₂-VAsC-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos

Risikofaktor/Punkte
 Herzinsuffizienz (Cardiac failure)/1
 Hypertonie/1
 Alter ≥75 Jahre/2
 Diabetes mellitus/1
 frühere(r) Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder Thromboembolie/2
 Gefäßerkrankung (Vascular disease)/1
 Alter 65–74 Jahre/1
 Geschlechtskategorie (Sex category, weiblich)/1 [48]

HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos

Risikofaktor/Punkte
 Hypertonie/1
 Abnormale Nierenfunktion und/oder Leberfunktion/1 oder 2
 Schlaganfall/1
 frühere Blutung/1
 instabile INR (International Normalized Ratio)-Einstellung (Labile INR)/1
 Alter >65 Jahre (Elderly)/1
 andere Medikamente (Drugs) oder Alkohol/1 oder 2 [49]

einem Score von ≥3 liegt ein hohes Risiko vor. Modifizierbare Risikofaktoren, wie hoher systolischer Blutdruck, eine schwankende INR (International Normalized Ratio) unter VKA-Therapie, hoher Alkoholkonsum oder eine H.-pylori-Infektion, sollten wenn möglich korrigiert bzw. eliminiert werden. Liegen Risikofaktoren vor, kann eine frühelektive Kontrollendoskopie innerhalb von 72 Stunden nach GIB erwogen werden. Eine routinemäßige Second-Look-Endoskopie erscheint aus medizinischer wie sozioökonomischer Sicht nicht mehr angezeigt [5].

Inwiefern eine dauerhafte Säuresuppression zur Prävention einer oberen GIB Sinn ergibt, hängt von der klinischen Ausgangssituation ab. PPI und Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten (H₂-RA) sind verwendet worden, um ASS- und NSAR-assoziierte GIB zu behandeln oder zu vermeiden, vor allem bei positiver Ulkus-Anamnese und Vorliegen weiterer Risikofaktoren [29]. Im Hinblick auf die Ulkusheilung und die Blutungsprävention sind PPI den H₂-RA signifikant überlegen [30]. In einem syste-

matischen Review mit Metaanalyse von sechs Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien ergab sich allerdings kein blutungsprotektiver Effekt säuresupprimierender Medikamente unter Antikoagulation mit Dabigatran. Aus einer in den Review eingeschlossenen retrospektiven Studie ergab sich ein protektiver Effekt von PPI im Rahmen einer Antikoagulation mit Warfarin, vor allem in der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Plättchenhemmer oder NSAR eingenommen hatten [31, 32]. Aus einer großen retrospektiven Kohortenstudie in den USA geht hervor, dass die PPI-Ko-Therapie bei Antikoagulation mit DOAK oder Warfarin die Hospitalisationsrate wegen oberer GIB verringert [33].

Zu beachten ist dabei, dass die Antikoagulation mit VKA bei gleichzeitiger PPI-Therapie aufgrund gleicher Metabolisierungswege zu erhöhten Plasmaspiegeln führen kann. Die VKA-Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden. PPI können zudem das Mikrobiom des Darms verändern und eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms begünstigen [34]. Die klinische Relevanz ist aber aktuell noch unklar. Die Sicherheit der PPI wird intensiv diskutiert. Randomisierte und placebokontrollierte Studien haben dagegen ein gutes Sicherheitsprofil dokumentiert. Dies gilt insbesondere auch für die präventive PPI-Gabe bei Antikoagulation [35].

Alternativen zur medikamentösen Schlaganfallprävention

Aus randomisierten Studien und Registern geht hervor, dass nur etwa zwei von drei Patienten unter Antikoagulation mit DOAK diese nach zwei Jahren noch wie verordnet einnehmen und ein Anteil von etwa 30 % der Patienten trotz Indikation nicht antikoaguliert ist [36, 37, 38, 39]. Blutungen unter Antikoagulation führen zu mangelnder Adhärenz oder Ablehnung der Therapie. Individuelle Lebens- oder Arbeitsumstände, die ein erhöhtes Blutungsrisiko begründen, tragen dazu bei. Bei alten, gebrechlichen Patienten oder bei Niereninsuffizienz können Kontraindikationen zur Antikoagulation bestehen.

Als nichtmedikamentöse Alternative zur Vorbeugung von Thromboembolien ist der Vorhofohrverschluss mit Katheter-basierten und chirurgischen Techniken entwickelt worden. Die European Heart Rhythm Association (EHRA) und die European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) haben in einem aktuellen Konsensuspapier fünf potenzielle Indikationen zum Vorhofohrverschluss bei VHF-Patienten diskutiert, vorausgesetzt der CHA₂DS₂-VAsC-Score liegt bei ≥2 bei Männern bzw. ≥3 bei Frauen (**Tabelle 2**):

- Patient nicht geeignet zur dauerhaften Antikoagulation mit oralen Antikoagulantien (OAK),
- es bestehen Kontraindikationen für OAK,
- es besteht ein hohes Blutungsrisiko unter OAK,
- Non-Adhärenz bzw. Ablehnung von OAK,
- spezielle Subgruppen (z. B. nach Katheterablation, Schlaganfall unter OAK) [40].

Aktuell initiierte oder laufende Studien wie z. B. CLOSURE-AF und STROKE-CLOSE werden künftig die Indikationsstellung bestimmen. Katheterbasierte Verschlussysteme des linken Vorhofohrs (Left Atrial Appendage, LAA) haben zum Ziel, das Vorhofohr vom intrakardialen Blutfluss zu isolieren (LAA-Okkluder). Solche selbstexpandierenden Systeme werden über einen transfemorale Katheter unter fluoroskopischer und echokardiographischer Kontrolle im Halsbereich des Vorhofohrs platziert. Verschiedene LAA-Verschlussmodelle decken die unterschiedlichen Vorhofohr-Anatomien ab. Implantat-assoziierte Thromben sind mit 1–4 % selten. Nach der Prozedur wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für ein bis sechs Monate vorgenommen (üblich sind meist drei Monate), gefolgt von einer lebenslangen plättchenhemmenden Monotherapie [41].

Aus den zwei randomisierten Studien PROTECT-AF und PREVAIL mit insgesamt mehr als 1.000 Patienten geht hervor, dass der katheterbasierte LAA-Verschluss einen vergleichbaren Schutz vor Schlaganfall und Embolien bietet wie die Behandlung mit Warfarin oder mit Phenprocoumon. Die prozedurale Erfolgsrate liegt bei 94 %. Die OAK können damit in den meisten Fällen abgesetzt werden [41, 42].

Eine deutsche Studie bei 212 Patienten mit zwei verschiedenen LAA-Okkludern und einem Follow-up von durchschnittlich mehr als drei Jahren ergab eine Ereignisrate von 2,2 thromboembolischen Ereignissen pro Jahr. Die per CHA₂DS₂-VASC-Score kalkulierte Risikorate betrug 5,9/Jahr – daraus ergibt sich eine Risikoreduktion von 61 % [43]. Dies bestätigen Ergebnisse einer Multicenter-Studie bei 1.001 Patienten mit einer Erfolgsrate von 97 %. Im Verlaufe eines Jahres nach Implantation traten bei 0,9 % der Patienten ischämische Schlaganfälle und bei 0,9 % transiente ischämische Attacken auf. Die Rate systemischer Thromboembolien betrug 2,3 %. Dies entspricht einer Risikoreduktion um 59 % [44]. Eine italienische Multicenter-Studie mit diesen Implantaten ergab eine Risikoreduktion von 66 % bei 542 Patienten mit VHF (durchschnittliches Follow-up von 1,7 Jahren) [45]. Aus einem globalen Register mit mehr als 1.000 über ein Jahr prospektiv

nachverfolgten Patienten ergibt sich eine jährliche Schlaganfallrate von 2,9 % und eine Implantat-bezogene Thrombusrate von 1,7 %, wobei mehr als 80 % der Patienten keine OAK einnahmen [46].

In mehreren prospektiven Studien wird derzeit untersucht, inwiefern aufgrund des selteneren Auftretens schwerer Blutungen von einer Überlegenheit gegenüber der medikamentösen Prophylaxe ausgegangen werden kann [41]. Alternativ zu diesen Okkluder-Systemen werden Schlingen- oder Clip-Systeme zum minimal-invasiven LAA-Verschluss klinisch geprüft. Chirurgische Verfahren (offen, thorakoskopisch, endokardial, epikardial) werden vor allem bei Patienten mit VHF erwogen, bei denen ein kardiochirurgischer Eingriff bevorsteht [41].

Um für den individuellen Patienten die beste Methode der Schlaganfall- und Thromboembolie-Prophylaxe zu finden, ist ein kardiologisch-gastroenterologisches Konsil empfehlenswert. Bei VHF-Patienten mit stattgehabter Blutung unter medikamentöser Antikoagulation muss vor allem bei nicht identifizierbarer oder nicht eliminierbarer Blutungsquelle (z. B. Divertikel), bei portaler Hypertension sowie bei zusätzlich notwendiger Plättchenhemmung oder Polymedikation bei Multimorbidität von einem hohen Risiko für Blutungsrezidive ausgegangen werden. Auch diese Patienten benötigen eine adäquate Thromboembolie-Prophylaxe, sodass sich der perkutane LAA-Verschluss als Methode mit nachgewiesener Effektivität und hoher Sicherheit anbietet.

Fazit für die Praxis

- Vorhofflimmern erhöht das Risiko für Thromboembolien und Schlaganfälle. Daraus ergibt sich meist die Notwendigkeit zur oralen Antikoagulation zur Schlaganfall- und Thromboembolieprophylaxe.
- Die orale Antikoagulation mit VKA und mit DOAK geht mit einem individuell unterschiedlich großen Blutungsrisiko einher. Vor allem gastrointestinale Blutungen beeinflussen die Morbidität und Mortalität der Patienten.
- Trotz aufgetretener Blutungsereignisse und möglicher Rezidivblutungen sollte die Antikoagulation fortgesetzt werden, wenn die Gefahren eines thromboembolischen Ereignisses größer sind als die Risiken einer erneuten Blutung.
- Ein (zu) großer Teil der Patienten mit VHF sind in der Praxis nicht antikoaguliert.
- Bei hohem (Rezidiv-)Blutungsrisiko oder patientenindividuellen Problemen ist der minimal-invasive Verschluss des linken Vorhofohrs eine Alternative zur oralen Antikoagulation.

EINHALTUNG ETHISCHER RICHTLINIEN

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor Prof. Dr. Joachim Labenz, Siegen, erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ und dass folgende potenziellen Interessenkonflikte vorliegen: Vortrags- und Beratungshonorare Abbott GmbH, Beratungshonorare AstraZeneca, CSL Behring, Boehringer Ingelheim, Vorstandsvorsitzender BVGD, Vorsitzender Sektion Gastroenterologie im BDI, Vorstandsmitglied ALKG, Beirat DGVS.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten.

Die Abbott GmbH, Wiesbaden, unterstützt das Projekt mit 17.500,- Euro.

Im Indikationsgebiet der Fortbildung ist folgendes Produkt des Sponsors zugelassen: Vorhofohr-Verschluss (LAA-Okkluder)

IMPRESSUM

Redaktion:
Dr. Hildegard Hausmann,
Dr. Annette Schilling

**Corporate Publishing
(verantwortlich):**
Ulrike Hafner,
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg

Journalistische Mitarbeiter:
Dr. Thomas Meißner, Erfurt

Beilage in „Der Gastroenterologe“
Band 16, Heft 5, September 2021
Springer Medizin Verlag GmbH
Aschauer Str. 30
81549 München

Geschäftsführer: Joachim Krieger,
Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Konzeption und Layout:
Künkel + Lopka Werbeagentur,
Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Beilage berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

- ! Nur jeweils eine Antwort ist richtig.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit 2 Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Diese Fortbildung ist gültig vom 1. August 2021 bis 31. Juli 2022.

Sie können an dieser Fortbildung nur online teilnehmen: www.springermedizin.de/cme-mit-partnern

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend von der gedruckten Fassung in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf www.springermedizin.de/cme-mit-partnern tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer (0800) 77 80 777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

Datenschutzhinweis: Mit dem Einreichen dieses Fragebogens erklären Sie Ihr Einverständnis, dass Name, Anschrift und akademischer Grad zu Zwecken der Zusendung der Teilnahmebescheinigungen und der anonymisierten Verarbeitung (z. B. wie viele Ärzte sich an der Zertifizierung beteiligt haben) gespeichert werden.

Fragen zum Thema „Gastrointestinale Blutungen unter Antikoagulation bei Vorhofflimmern“

- 1. Wie viele Menschen mit Vorhofflimmern (VHF) leben schätzungsweise in Deutschland?**

 - 800.000
 - 1,3 Millionen
 - 1,6 Millionen
 - 2,5 Millionen
 - 4,2 Millionen
- 2. Welche Aussage zum Schlaganfallrisiko bei VHF im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ist richtig?**

 - Das Risiko ist verdoppelt.
 - Das Risiko ist dreimal so groß.
 - 50–60% aller Schlaganfälle lassen sich auf VHF zurückführen.
 - 20–30% aller Schlaganfälle lassen sich auf VHF zurückführen.
 - Es gibt keinen belegbaren Zusammenhang.
- 3. VHF-Patienten unter Antikoagulation ...**

 - haben vor allem ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle.
 - neigen häufig zu spontanen Einblutungen in große Gelenke.
 - sind prädestiniert für Dünndarmblutungen.
 - sollten nicht zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen.
 - haben in hohem Alter bei Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.
- 4. Wie oft liegt unter DOAK-Therapie die Blutungsursache im Gastrointestinaltrakt?**

 - in etwa 4 von 10 Fällen
 - in etwa 2 von 10 Fällen
 - in etwa 6,5 von 10 Fällen
 - in einem von 3 Fällen
 - in 4 von 5 Fällen
- 5. Welche Aussage zur Behandlung bei gastrointestinaler (GI) Blutung ist korrekt?**

 - Es kann erst nach Sistieren der Blutung endoskopiert werden.
 - Bei schwerer Blutung im oberen GI-Trakt und hämodynamischer Instabilität soll innerhalb von 12 h endoskopiert werden.
 - Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern ist heute obsolet.
 - Auch bei geringfügiger Blutung soll eine endoskopische Behandlung erfolgen.
 - Eine laufende ASS-Behandlung soll unterbrochen werden.
- 6. Die Rückkehr zur oralen Antikoagulation nach stattgehabter GI-Blutung ...**

 - wird nicht empfohlen.
 - sollte etwa eine Woche nach Krankenhausentlassung erfolgen.
 - sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen.
 - sollte ca. sechs Wochen nach Intervention interdisziplinär diskutiert werden.
 - stellt ein höheres Risiko dar als das Risiko thromboembolischer Ereignisse.
- 7. Die Second-Look-Endoskopie ...**

 - ist Standard, um das Therapieergebnis zu sichern.
 - erfolgt gewöhnlich innerhalb von drei Wochen.
 - ist bei multiplen Kolonläsionen angezeigt.
 - ist in ihrem Wert wissenschaftlich gut untersucht.
 - soll nicht regelhaft vorgenommen werden.
- 8. Die dauerhafte Säuresuppression nach oberen GI-Blutungen ...**

 - wird in Leitlinien generell empfohlen.
 - hat bei Antikoagulation mit DOAK einen gesicherten blutungspräventiven Effekt.
 - schützt nicht vor NSAR-bedingten GI-Blutungen.
 - wird bevorzugt mit H₂-Rezeptorantagonisten vorgenommen.
 - kann die Resorption von Arzneimitteln beeinflussen.
- 9. Welche Aussage zur Indikation von LAA-Okkludern ist *nicht* richtig?**

 - Der CHA₂DS₂-VASc-Score sollte bei <2 liegen.
 - Patient ist ungeeignet zur dauerhaften oralen Antikoagulation (OAK).
 - Es bestehen Kontraindikationen zur OAK.
 - Es besteht ein hohes Blutungsrisiko unter OAK.
 - Der Patient ist non-adhären.
- 10. Der Schutz vor Embolien und Schlaganfall nach Implantation von LAA-Okkludern ...**

 - entspricht einer Risikoreduktion von etwa 75%.
 - entspricht einer Risikoreduktion von etwa 25%.
 - ist etwa vergleichbar mit der Risikoreduktion unter oraler Antikoagulation mit Warfarin oder Phenprocoumon.
 - wird mit einem hohen periprozeduralen Risiko erkauf.
 - ist bislang nicht nachgewiesen.